

# EUROPEAN PATENT OFFICE

## Patent Abstracts of Japan

2003 317  
Int'l Search 3173

PUBLICATION NUMBER : 2003267856  
PUBLICATION DATE : 25-09-03

APPLICATION DATE : 18-03-02  
APPLICATION NUMBER : 2002074746

APPLICANT : SHOWA DENKO KK;

INVENTOR : TSUZUKI SATOSHI;

INT.CL. : A61K 7/48 A61K 7/00 A61K 31/665 A61P 17/16 A61P 43/00

TITLE : WRINKLE PREVENTING COSMETIC

ABSTRACT : PROBLEM TO BE SOLVED: To provide a stable wrinkle preventing cosmetic having excellent collagen synthesis promoting effects and collagen decomposition suppressing effects and carrying out prophylaxis or amelioration of a morphological change by aging of the skin.

SOLUTION: The wrinkle preventing cosmetic comprises ascorbic acid 2-phosphate and/or its salt and a higher fatty acid ester of the ascorbic acid 2-phosphate and/or its salt in combination.

COPYRIGHT: (C)2003,JPO

BEST AVAILABLE COPY

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号  
特開2003-267856  
(P2003-267856A)

(43) 公開日 平成15年9月25日 (2003.9.25)

(51) Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	キーワード (参考)
A 6 1 K	7/48	A 6 1 K	4 C 0 8 3
	7/00	7/00	E 4 C 0 8 6
			M
			N
			W

審査請求 未請求 請求項の数10 O L (全 10 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2002-74746(P2002-74746)

(22) 出願日 平成14年3月18日 (2002.3.18)

(71) 出願人 000002004

昭和電工株式会社

東京都港区芝大門1丁目13番9号

(72) 発明者 加藤 詠子

千葉県千葉市緑区大野台一丁目1番1号

昭和電工株式会社総合研究所内

(72) 発明者 小方 英二

千葉県千葉市緑区大野台一丁目1番1号

昭和電工株式会社総合研究所内

(74) 代理人 100118740

弁理士 柿沼 伸司

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 しわ防止用化粧料

(57) 【要約】

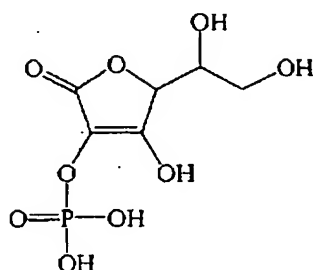
【課題】優れたコラーゲン合成促進効果、コラーゲン分解抑制効果を有し、皮膚の加齢による形態変化を予防・改善し、かつ安定なしわ防止用化粧料を提供すること。

【解決手段】アスコルビン酸-2-リン酸エステルおよび/またはその塩と、アスコルビン酸-2-リン酸エステルの高級脂肪酸エステルおよび/またはその塩を、共に含有することを特徴とするしわ防止用化粧料。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】(a) 下記一般式(1)

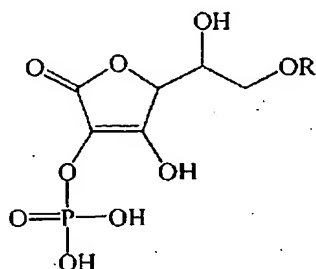
【化1】



(1)

で示されるアスコルビン酸-2-リン酸エステルおよび  
またはその塩と、(b) 下記一般式(2)

【化2】



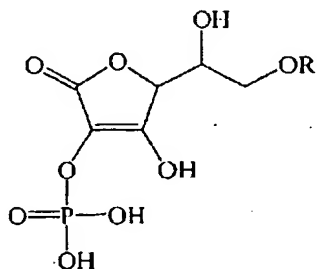
(2)

(式中、Rは高級脂肪酸のアシル基を表す。)で示され  
るアスコルビン酸-2-リン酸エステルの高級脂肪酸エ  
ステルおよび、またはその塩を、ともに含有すること  
を特徴とするしわ防止用化粧料。

【請求項2】アスコルビン酸-2-リン酸エステルの塩  
が、ナトリウム塩、カリウム塩、マグネシウム塩または  
亜鉛塩であることを特徴とする請求項1に記載のしわ防  
止用化粧料。

【請求項3】下記一般式(2)

【化3】



(2)

(式中、Rは高級脂肪酸のアシル基を表す。)におい  
て、Rが、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸ま  
たはステアリン酸であることを特徴とする請求項1 また  
は2に記載のしわ防止用化粧料。

【請求項4】アスコルビン酸-2-リン酸エステルの高

級脂肪酸エステルの塩が、ナトリウム塩、カリウム塩、  
マグネシウム塩または亜鉛塩であることを特徴とする請  
求項1ないし3のいずれかに記載のしわ防止用化粧料。

【請求項5】紫外線防御剤を含有することを特徴とする  
請求項1ないし4に記載のしわ防止用化粧料。

【請求項6】紫外線防御剤として、有機系紫外線防御剤  
及び無機系紫外線防御剤からなる群より選ばれる少なく  
とも1種以上を用いることを特徴とする請求項5に記載  
のしわ防止用化粧料。

【請求項7】有機系紫外線防御剤が、安息香酸エステル  
系、サリチル酸系、ケイ皮酸系、ウロカニン酸系、ベン  
ゾフェノン系及びオキシベンゾン系紫外線防御剤からな  
る群より選ばれる1種以上であることを特徴とする請求  
項6に記載のしわ防止用化粧料。

【請求項8】コラーゲン合成促進作用を有することを特  
徴とする請求項1ないし7のいずれかに記載のしわ防止  
用化粧料。

【請求項9】コラーゲン合成促進効果が、皮膚組織中の  
ヒドロキシプロリン含量をアミノ酸分析法で測定して、  
コラーゲン合成促進効果の指標としたときに、試験区の  
ヒドロキシプロリン量が対照区の1.2～2.0倍の範囲で  
あることを特徴とする請求項8に記載のしわ防止用化粧  
料。

【請求項10】しわ抑制効果を有することを特徴とする  
請求項1ないし9のいずれかに記載のしわ防止用化粧  
料。

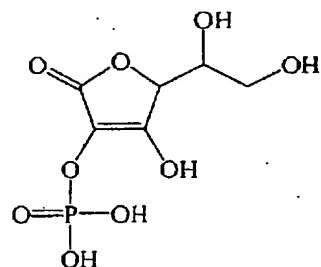
【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】(a) 本発明は、下記一般式  
(1)

【0002】

【化4】

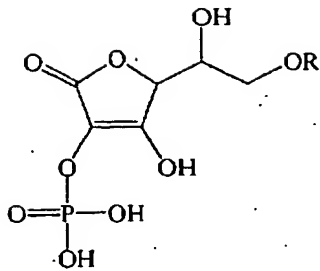


(1)

【0003】で示されるアスコルビン酸-2-リン酸エ  
ステルまたはその塩と、(b) 下記一般式  
(2)

【0004】

【化5】



(2)

【0005】(式中、Rは高級脂肪酸のアシル基を表す。)で示されるアスコルビン酸-2-リン酸エステル的高级脂肪酸エステルまたは／およびその塩を、ともに含有することを特徴とするしわ防止用化粧料に関する。しわ防止とは、しわの予防、除去などしわの形成を抑制する効果全般を意味するものである。

## 【0006】

【従来の技術】皮膚は常に外界の刺激にさらされており、加齢とともにしわ、たるみ、くすみ、色素沈着等が生じ、その性状が変化する。なかでもしわやたるみといった形態的变化は真皮の主要なマトリックス成分であるコラーゲン繊維の減少が主たる原因と考えられている。よって、皮膚のしわやたるみの発生を防ぐにはコラーゲンの合成促進およびコラーゲンの分解抑制を計ることが有効な手段であると考えられる。

【0007】近年、皮膚の加齢による形態変化を予防・改善する薬剤としてレチノイドが注目され、レチノイン酸やレチノールがコラーゲン合成を促進するしわ防止用化粧料として用いられるようになった。

【0008】しかしながらこれらの剤は皮膚刺激性が強いのみならず、非常に不安定な物質であり、特殊な製剤化技術や特殊なパッケージをもってしか配合可能とならず、その代替剤の登場が望まれていた。

【0009】一方、コラーゲン合成促進効果を有する剤としては、アスコルビン酸リン酸エステルおよびその塩が知られている。アスコルビン酸リン酸エステルおよびその塩は皮膚に移行してアスコルビン酸に変換され、コラーゲンの合成を促進し、マトリックスメタロプロテアーゼ(MMP)の活性阻害をすることでコラーゲンの分解を抑制する働きを持つものである。しかしながら加齢による形態変化に対する充分な効果についてはまだ確認されていない。

【0010】さらに、特公平5-28686号公報には、6-O-高級アシルアスコルビン酸リン酸エステル塩を含有する皮膚化粧料が開示されており、皮膚老化防止効果と美白効果を同時に発現するという記載がある。

【0011】しかしながら、この皮膚化粧料の使用によって皮膚コラーゲンの合成促進または分解抑制がなされているか否かの記載はなく、その効果がどのようなメカニズムに基づくものであるかは定かでない。

## 【0012】

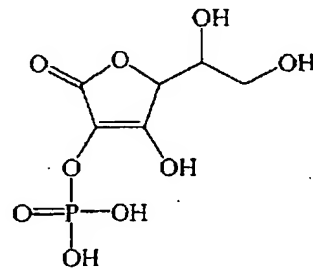
【発明が解決しようとする課題】本発明の目的は、優れたコラーゲン合成促進効果、コラーゲン分解抑制効果を有し、皮膚の加齢による形態変化を予防・改善し、かつ安定なしわ防止用化粧料を提供することである。

## 【0013】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、上記状況に鑑み鋭意検討した結果、下記一般式(1)

## 【0014】

## 【化6】

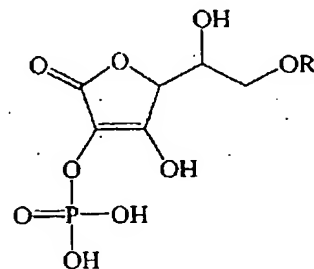


(1)

【0015】で示されるアスコルビン酸-2-リン酸エステルまたは／およびその塩と、下記一般式(2)

## 【0016】

## 【化7】



(2)

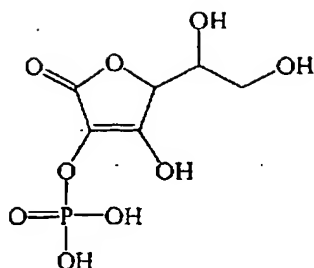
【0017】(式中、Rは高級脂肪酸のアシル基を表す。)で示されるアスコルビン酸-2-リン酸エステル的高级脂肪酸エステルまたは／およびその塩を、ともに含有することを特徴とするしわ防止用化粧料が、有用であることを見出し、本発明を完成するに至った。

【0018】即ち、本発明は以下の事項に関する。

[1] (a) 下記一般式(1)

## 【0019】

## 【化8】



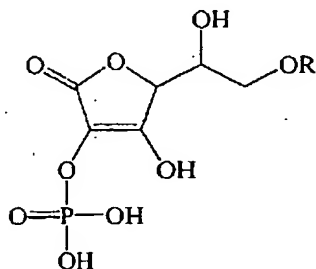
(1)

【0020】で示されるアスコルビン酸-2-リン酸エステルおよび/またはその塩と、(b) 下記一般式

(2)

【0021】

【化9】



(2)

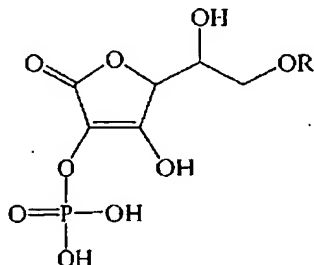
【0022】(式中、Rは高級脂肪酸のアシル基を表す。)で示されるアスコルビン酸-2-リン酸エステル的高级脂肪酸エステルおよび/またはその塩を、ともに含有することを特徴とするしわ防止用化粧料。

【2】アスコルビン酸-2-リン酸エステルの塩が、ナトリウム塩、カリウム塩、マグネシウム塩または亜鉛塩であることを特徴とする上記【1】に記載のしわ防止用化粧料。

【3】下記一般式(2)

【0023】

【化10】



(2)

【0024】(式中、Rは高級脂肪酸のアシル基を表す。)において、Rが、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸またはステアリン酸であることを特徴とする上記【1】または【2】に記載のしわ防止用化粧料。

【4】アスコルビン酸-2-リン酸エステルの高級脂肪

酸エステルの塩が、ナトリウム塩、カリウム塩、マグネシウム塩または亜鉛塩であることを特徴とする上記

【1】ないし【3】のいずれかに記載のしわ防止用化粧料。

【0025】【5】紫外線防御剤を含有することを特徴とする上記【1】ないし【4】に記載のしわ防止用化粧料。

【6】紫外線防御剤として、有機系紫外線防御剤及び無機系紫外線防御剤からなる群より選ばれた少なくとも1種以上を用いることを特徴とする上記【5】に記載のしわ防止用化粧料。

【0026】【7】有機系紫外線防御剤が、安息香酸エステル系、サリチル酸系、ケイ皮酸系、ウロカニン酸系、ベンゾフェノン系及びオキシベンゾン系紫外線防御剤からなる群より選ばれた1種以上であることを特徴とする上記【6】に記載のしわ防止用化粧料。

【8】コラーゲン合成促進作用を有することを特徴とする上記【1】ないし【7】のいずれかに記載のしわ防止用化粧料。

【0027】【9】コラーゲン合成促進効果が、皮膚組織中のヒドロキシプロリン含量をアミノ酸分析法で測定して、コラーゲン合成促進効果の指標としたときに、試験区のヒドロキシプロリン量が対照区の1.2〜2.0倍の範囲であることを特徴とする上記【8】に記載のしわ防止用化粧料。

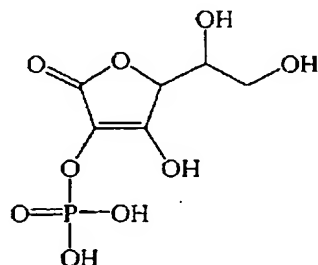
【10】しわ抑制効果を有することを特徴とする上記【1】ないし【9】のいずれかに記載のしわ防止用化粧料。

【0028】

【発明の実施の形態】本発明においては、下記一般式(1)

【0029】

【化11】



(1)

【0030】で表されるアスコルビン酸-2-リン酸エステル及び/またはその塩が使用できるが、好ましくは塩であり、以下塩について説明する。

【0031】本発明に使用されるアスコルビン酸-2-リン酸エステルは、D体、L体、DL体のいずれでもよく、好ましくはL体であり、塩としては、アスコルビン酸の2位にリン酸エステルが結合し、そのリン酸エステルのリン酸基と塩基とで塩を形成した化合物である。

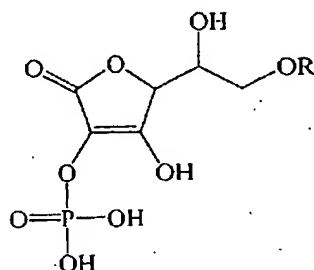
【0032】アスコルビン酸-2-リン酸エステル塩としては、アルカリ金属塩、アルカリ度類金属塩、Zn塩、Al塩、Ti塩などが挙げられるが、好ましくは、Na塩、K塩、Mg塩、Zn塩等を挙げることができる。より好ましいのはNa塩、Mg塩である。これらは1種でも2種以上混合して使用してもよい。

【0033】本発明のしわ防止化粧料において、アスコルビン酸-2-リン酸エステル塩の配合量は、しわ防止化粧料総量に対して0.01~20質量%、好ましくは0.03~20質量%、より好ましくは0.05~12質量%である。

【0034】次いで、本発明においては下記一般式(2)

【0035】

【化12】



(2)

【0036】で表されるアスコルビン酸-2-リン酸エステル的高级脂肪酸エステル及び/またはその塩が使用できるが、好ましくは塩であり、以下塩について説明する。

【0037】前記一般式(2)において、Rは高級脂肪酸のアシル基を表す。高級脂肪酸とは、C8~C21の直鎖高級脂肪酸を表し、例えば、カプリル酸、カプリン酸、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、アラキシン酸、ペヘン酸などを挙げることができる。これらの中でもカプリン酸、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸が好ましく、特に好ましいものは、パルミチン酸である。

【0038】本発明に使用されるアスコルビン酸-2-リン酸エステル的高级脂肪酸エステルは、D体、L体、DL体のいずれでもよく、好ましくはL体であり、塩としては、2位にリン酸エステルが結合し、6位に高級脂肪酸がエステル結合し、そのリン酸エステルのリン酸基と塩基とで塩を形成した化合物である。

【0039】アスコルビン酸-2-リン酸エステル的高级脂肪酸エステルの塩として、アルカリ金属、アルカリ度類金属、Zn塩、Al塩、Ti塩等が挙げられる。好ましいものを挙げれば、Na塩、K塩、Mg塩、Zn塩などを挙げることができるが、最も好ましいのはNa塩である。これらは1種でも2種以上混合して使用してもよい。

【0040】本発明のしわ防止化粧料において、アスコルビン酸-2-リン酸エステル的高级脂肪酸エステル塩の配合量は0.01~20質量%、好ましくは0.03~20質量%、より好ましくは0.05~12質量%である。

【0041】本発明のしわ防止化粧料に使用される紫外線防御剤について説明する。本発明に使用される紫外線防御剤は、通常皮膚外用剤に配合されるものであれば特に限定はなく、例えば安息香酸エステル系、サリチル酸系、ケイ皮酸系、ウロカニン酸系、ベンゾフェノン系、オキシベンゾン系等からなる有機系紫外線吸収剤および無機顔料等からなる無機系紫外線防御剤からなる群より選択される。

【0042】本発明において用いられる紫外線防御剤としては、例えば、パラアミノ安息香酸、パラアミノ安息香酸エチル、パラアミノ安息香酸グリセリル、パラジメチルアミノ安息香酸アミル、パラジメチルアミノ安息香酸オクチル、パラジメチルアミノ安息香酸2-エチルヘキシル、4-[N,N-ジ(2-ヒドロキシプロピル)アミノ]安息香酸エチル等の安息香酸エステル系；サリチル酸エチレングリコール、サリチル酸フェニル、サリチル酸オクチル、サリチル酸2-エチルヘキシル、サリチル酸ベンジル、サリチル酸p-tert-ブチルフェニル、サリチル酸ホモメンチル等のサリチル酸系；ケイ皮酸ベンジル、パラメトキシケイ皮酸2-エトキシエチル、パラメトキシケイ皮酸オクチル等のケイ皮酸系；パラメトキシケイ皮酸2-エチルヘキシル、ジパラメトキシケイ皮酸モノ-2-エチルヘキサノ酸グリセリル、パラメトキシケイ皮酸イソプロピル・ジイソプロピルケイ皮酸エステル混合物等のケイ皮酸系、ウロカニン酸、ウロカニン酸エチル等のウロカニン酸系；ヒドロキシメトキシベンゾフェノン、ヒドロキシメトキシベンゾフェノンスルホン酸、ヒドロキシメトキシベンゾフェノンスルホン酸ナトリウム、

【0043】ジヒドロキシジメトキシベンゾフェノン、ジヒドロキシジメトキシベンゾフェノンジスルホン酸ナトリウム、ジヒドロキシベンゾフェノン、テトラヒドロキシベンゾフェノン等のベンゾフェノン系等が挙げられ、その他有機系紫外線防御剤として4-tert-ブチル-4'-メトキシ-ジベンゾイルメタン、2,4,6-トリアニリノ-p-(カルボ-2'-エチルヘキシル-1'-オキシ)-1,3,5-トリアジン、アントラニル酸メンチル、2-(2-ヒドロキシ-5-メチルフェニル)ベンゾトリアゾール等が挙げられる。

【0044】さらに、無機系紫外線防御剤としては、ベンガラ、酸化チタン、酸化クロム、黒酸化鉄、酸化ジルコニウム、黄酸化鉄、酸化亜鉛、アルミナ、酸化マグネシウム、硫酸バリウム、マイカ、タルク、セリサイト、紺青、カオリン、水酸化アルミニウム、群青、モンモリロナイト、炭酸カルシウム、無水ケイ酸等が挙げられ

る。

【0045】本発明において用いられる紫外線防御剤の配合量は、要求される紫外線防御効果により適宜選択されるが、しわ防止用化粧料総量に対して0.01~40質量%、好ましくは0.03~30質量%、好ましくは0.05~20質量%である。

【0046】本発明のしわ防止用化粧料は、例えばエタノール、プロピレングリコールなどのアルコール類；パラヒドロキシ安息香酸メチル、パラヒドロキシ安息香酸エチル、パラヒドロキシ安息香酸ブチル、パラヒドロキシ安息香酸プロピルなどの防腐剤；精製水などに、アスコルビン酸-2-リン酸エステルおよびその塩とアスコルビン酸-2-リン酸エステルの高級脂肪酸エステルおよびその塩を配合することにより得ることができる。

【0047】本発明は、アスコルビン酸-2-リン酸エステルおよびその塩とアスコルビン酸-2-リン酸エステルの高級脂肪酸エステルおよびその塩を、ともに含有することを特徴とするしわ防止用化粧料に関するものであり、コラーゲン合成促進作用およびしわ形成抑制作用を有することを特徴とする。本発明において、コラーゲン合成促進効果とは、皮膚組織中のヒドロキシプロリン含量をアミノ酸分析法で測定して、コラーゲン合成促進効果の指標としたときに、試験区のヒドロキシプロリン量が少なくとも対照区の1.2~2.2倍の範囲をいう。

【0048】しわ形成抑制効果については、皮膚組織中のコラーゲンの合成促進効果により、マトリックスメタロプロテアーゼ(MMP)の活性阻害をすることでコラーゲンの分解を抑制し、結果としてしわの形成を抑制するものである。

【0049】しわ防止用化粧料としては、例えばスキンミルク、スキนครリーム、ファンデーションクリーム、マッサージクリーム、クレンジングクリーム、シェービングクリーム、クレンジングフォーム、化粧水、ローション、パック、シャンプー、リンス、育毛剤、養毛剤、染毛剤、整髪料、歯磨き、うがい剤、パーマネントウェーブ剤、軟膏、入浴剤、ボディソープ等が広義には含まれ、使用時に皮膚に接触させるものなら種類を問わない。また使用者の性別、老若を問わない。

【0050】また、本発明のしわ防止用化粧料には、本発明の効果を損なわない範囲で、一般に皮膚外用剤に用いられる他の成分を配合することができる。例えば、皮膚老化に対して有効な公知成分、しわの抑制のために有効な公知成分、公知美白剤等が挙げられる。

【0051】具体的には、茶エキス、レーリジン、レーアルギニン、カフェイン、タンニン、ペラバミル、トラネキサム酸、トラネキサム酸誘導体、甘草抽出物、グラブリジン、カリンの果実の熱水抽出物、各種の生薬、酢酸トコフェロール、グリチルリチン酸、グリチルリチン酸誘導体、アルブチン、コウジ酸等の美白剤；グルコース、フルクトース、マンノース、ショ糖、トレハロース

等の糖類；レチノイン酸、レチノール、レチノール酢酸、レチノールパルミチン酸等のビタミンA誘導体類等を、配合することが可能である。

【0052】また、皮膚用剤の剤形に応じて、種々の基剤成分等も添加可能である。具体的には液体油脂、固体油脂、ロウ類、エステル油、炭化水素油、シリコーン樹脂、シリコーン、陰イオン性界面活性剤、アニオン系界面活性剤、陽イオン性界面活性剤、両性界面活性剤、非イオン性界面活性剤、低級アルコール、ステロール類、水溶性高分子、金属イオン封鎖剤(エデト酸二ナトリウム、エデト酸三ナトリウム、クエン酸ナトリウム、ポリリン酸ナトリウム、メタリン酸ナトリウム、グルコン酸等)、中和剤、pH調整剤、抗菌剤、香料を、具体的な用途や目的に応じて配合可能である。

【0053】

【実施例】以下、実施例により本発明を詳細に説明するが、本発明はこれら実施例になんら限定されるものではない。

【0054】[実施例1] ヒト皮膚組織3次元モデル(TESTSKIN™ LSD-d, 東洋紡株式会社)の組織表面に下記1)~3)の被験物質をダルベッコPBS(-)に溶解した溶液を40μLのせて、37℃、5%CO<sub>2</sub>存在下で2時間培養した。その後、被験物質溶液を吸引除去し、37℃、5%CO<sub>2</sub>存在下で2、6、12時間培養した。

【0055】各培養時間でサンプリングした皮膚モデルはダルベッコPBS(-)で洗浄し、被験物質をのせた組織表面をφ6mmのパンチで打ち抜き、HEPES緩衝液(pH7.2)中でホモジネートし、皮膚モデル中のアスコルビン酸の定量分析は高速液体クロマトグラフィーを用いて行った。皮膚モデル中のタンパク含量はLowry法によって定量分析した。

【0056】1) 2% アスコルビン酸-2-リン酸エステルナトリウム塩

2) 1% アスコルビン酸-2-リン酸エステル-6-パルミチン酸ナトリウム塩

3) 1% アスコルビン酸-2-リン酸エステルナトリウム塩、0.5% アスコルビン酸-2-リン酸エステル-6-パルミチン酸ナトリウム塩

【0057】高速液体クロマトグラフィーの測定条件<アスコルビン酸>

カラム : Shodex (昭和電工株式会社登録商標) Asahipak NH2P-50 4E

温度 : 40℃

溶離液 : アセトニトリル : 60mM H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> = 80 : 20

流速 : 0.8ml/min

検出 : UV245nm

【0058】<アスコルビン酸誘導体>

カラム : Shodex (昭和電工株式会社登録商標)

OHpak SBS02.5 HQ温度 : 40℃  
 溶離液 : 0.03M Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> + 0.03M H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> / テトラヒドロフラン = 1 : 2  
 流速 : 0.5 ml/min

検出 : UV 270 nm

【0059】各被験物質、各培養時間でのアスコルビン酸量(単位: nmol/mg皮膚タンパク)は以下のとおりであった。

	培養2時間後	培養6時間後	培養12時間後
1)	30	24	5
2)	6	10	23
3)	30	30	26

【0060】アスコルビン酸-2-リン酸エステルナトリウム塩とアスコルビン酸-2-リン酸エステル-6-パルミチン酸ナトリウム塩を同時に投与すると、それぞれを単独で投与するより、コラーゲン合成促進に有効なアスコルビン酸の組織内濃度を、投与直後から長時間にわたって効率的に富化させることが可能であることがわかった。

【0061】[実施例2] モルモット切創モデル系を用い、下記の1)~3)の被験物質のコラーゲン合成促進効果を比較した。それぞれの被験物質を溶解させる基剤は、20% エタノール、3% プロピレングリコールを含有する精製水とした。

【0062】1) 2% アスコルビン酸-2-リン酸エステルナトリウム塩

2) 1% アスコルビン酸-2-リン酸エステル-6-パルミチン酸ナトリウム塩

3) 1% アスコルビン酸-2-リン酸エステルナトリウム塩、0.5% アスコルビン酸-2-リン酸エステル-6-パルミチン酸ナトリウム塩

	剥離張力 (g/cm)	ヒドロキシプロリン含量 (nmol/皮膚湿重量)
1)	123	5.1
2)	181	7.0
3)	208	9.0

【0067】アスコルビン酸-2-リン酸エステルナトリウム塩とアスコルビン酸-2-リン酸エステル-6-パルミチン酸ナトリウム塩を同時に投与すると、それぞれを単独で投与するより、コラーゲンの合成を促進し、切創面の回復を促進する効果があることが明らかとなった。

【0068】[実施例3] 下記(1)~(2)のクリーム(1)

縮合リシノール酸ヘキサグリセリル	1.0%
微粒子酸化チタン	5.0%
ビバリン酸2-オクチルドデシル	8.0%
トリ(カプリル酸・カプリン酸)グリセリル	3.0%
メチルフェニルポリシロキサン	7.0%
デカメチルシクロペンタシロキサン	2.0%
セタノール	2.0%
パラメトキシケイ皮酸2-エチルヘキシル	6.0%
4-tert-ブチル-4-メトキシベンゾイルメタン	2.0%
モノイソステアリン酸デカグリセリル	3.0%

【0063】モルモット背部に、2cmの切創を背中心に対称に2ヶ所作成後、被験物質溶液0.2mlを1日2回、4日間にわたって投与した。最終投与後、切創部分を中心に皮膚を2cm四方で切除し、切創面の剥離に要する張力を測定した。1被験物質に対してモルモットを5匹使用した。

【0064】張力測定後の皮膚の切創部分を断面から5mm幅で取り、0.5M酢酸中でホモジネートした。ホモジネート溶液にジエチルエーテル-エタノール(容量比1:3)を2倍容量添加して攪拌混合し、遠心後溶媒層を除去した。ここにベアシンを添加して15℃で16時間反応し、遠心分離後、上澄を凍結乾燥した。こうして得られた皮膚のタンパク成分を、塩酸加水分解し、アミノ酸分析を行った。

【0065】各被験物質を塗布した切創部分の剥離張力とヒドロキシプロリン含量は以下のとおりであった。なおヒドロキシプロリンはコラーゲンの指標となる物質である。

【0066】

ムを作成し、それぞれを時計皿に広げ、紫外線照射装置内で200kJ/m<sup>2</sup>の紫外線を照射した。その後、クリーム中のアスコルビン酸-2-リン酸エステルナトリウム塩とアスコルビン酸-2-リン酸エステル-6-パルミチン酸ナトリウム塩を、高速液体クロマトグラフィーで分析した。

【0069】



キサンタンガム	0.3%
アスコルビン酸-2-リン酸エステルナトリウム塩	2.0%
アスコルビン酸-2-リン酸エステル-6-パルミチン酸ナトリウム塩	2.0%

精製水で全量100%に調整

#### 【0070】

クリーム(2)	
縮合リシノール酸ヘキサグリセリル	1.0%
ピバリン酸2-オクチルドデシル	8.0%
トリ(カプリル酸・カプリン酸)グリセリル	3.0%
メチルフェニルポリシロキサン	7.0%
デカメチルシクロペンタシロキサン	2.0%
セタノール	2.0%
モノイソステアリン酸デカグリセリル	3.0%
キサンタンガム	0.3%
アスコルビン酸-2-リン酸エステルナトリウム塩	2.0%
アスコルビン酸-2-リン酸エステル-6-パルミチン酸ナトリウム塩	2.0%

精製水で全量100%に調整

【0071】それぞれのクリーム中に残存していたアスコルビン酸-2-リン酸エステルナトリウム塩とアスコルビン酸-2-リン酸エステル-6-パルミチン酸ナトリウム塩は下記のとおりであった。紫外線防御剤である微粒子酸化チタン、パラメトキシケイ皮酸2-エチルヘキシル、4-tert-ブチル-4-メトキシベンゾイ

ルメタンの添加は、クリーム中のアスコルビン酸-2-リン酸エステルナトリウム塩とアスコルビン酸-2-リン酸エステル-6-パルミチン酸ナトリウム塩の安定化に有効であることが確認された。

#### 【0072】

クリーム(1)    クリーム(2)

アスコルビン酸-2-リン酸エステルナトリウム塩	98.7%	90.1%
アスコルビン酸-2-リン酸エステル-6-パルミチン酸ナトリウム塩	95.6%	87.3%

#### 【0073】

[処方例1]

化粧水

アスコルビン酸-2-リン酸エステルナトリウム塩	2.0%
アスコルビン酸-2-リン酸エステル-6-パルミチン酸ナトリウム塩	2.0%
クエン酸	0.016%
クエン酸ナトリウム	2.0%
1,3-ブチレングリコール	3.0%
エタノール	3.0%

精製水で全量100%に調整

(製法) 50℃で加温溶解し、攪拌しながら冷却し30℃で攪拌を止め、放置する。

#### 【0074】

[処方例2]

クリーム

アスコルビン酸-2-リン酸エステルナトリウム塩	2.0%
アスコルビン酸-2-リン酸エステル-6-パルミチン酸ナトリウム塩	2.0%
セタノール	5.0%
シクロメチコン	4.0%

オクタン酸セチル	4.0%
トリオクタノイン	2.0%
パルミチルアルコール	1.0%
ジメチコン	0.3%
ブチレングリコール	7.0%
水添レシチン	1.0%
ミリスチン酸ポリグリセリル-10	1.0%
クエン酸ナトリウム	2.0%
メチルパラベン	0.15%
プロピルパラベン	0.05%
キサントガム	0.1%

精製水で全量100%に調整

【0075】(製法) アスコルビン酸-2-リン酸エステルナトリウム塩、アスコルビン酸-2-リン酸エステル-6-パルミチン酸ナトリウム塩を除いたものを80℃で加温溶解し、攪拌しながら冷却し、50℃でアスコルビン酸-2-リン酸エステルナトリウム塩、アスコル

ビン酸-2-リン酸エステル-6-パルミチン酸ナトリウム塩を徐々に加え、35～30℃で攪拌を止め、放置する。

【0076】

[処方例3]

乳液

アスコルビン酸-2-リン酸エステルナトリウム塩	2.0%
アスコルビン酸-2-リン酸エステル-6-パルミチン酸ナトリウム塩	2.0%
グリセリン	8.0%
ブチレングリコール	2.0%
水添レシチン	0.1%
ヒアルロン酸ナトリウム	0.05%
ヒドロキシエチルセルロース	0.3%
キサントガム	0.3%
クエン酸ナトリウム	1.0%
ポリエチレングリコール-50 水添ヒマシ油	0.5%
メチルパラベン	0.2%

精製水で全量100%に調整

【0077】(製法) アスコルビン酸-2-リン酸エステルナトリウム塩、アスコルビン酸-2-リン酸エステル-6-パルミチン酸ナトリウム塩を除いたものを80℃で加温溶解し、攪拌しながら冷却し、50℃でアスコルビン酸-2-リン酸エステルナトリウム塩、アスコルビン酸-2-リン酸エステル-6-パルミチン酸ナトリウム塩を徐々に加え、10～35℃で攪拌を止め、放置

する。

【0078】

【発明の効果】本発明のしわ防止化粧料は、優れたコラーゲン合成促進効果、コラーゲン分解抑制効果を有し、皮膚の加齢による形態変化を予防・改善することができるため、医薬品、医薬部外品、化粧品等に幅広く適用することができる。

フロントページの続き

(51) Int. Cl.

A61K 31/065

A61P 17/16

43/00

識別記号

F I

A61K 31/665

A61P 17/16

43/00

キーワード(参考)

(72)発明者 続木 敏  
千葉県千葉市緑区大野台一丁目1番1号  
昭和電工株式会社総合研究所内

Fターム(参考) 4C083 AB242 AC012 AC072 AC102  
AC122 AC211 AC212 AC311  
AC341 AC342 AC352 AC422  
AC432 AC482 AC551 AC902  
AD152 AD172 AD282 AD332  
AD352 AD572 AD641 AD642  
BB46 CC02 CC04 CC05 DD23  
DD27 DD31 EE12  
4C086 AA01 AA02 DA37 MA02 MA04  
MA16 MA22 MA28 MA63 NA14  
ZA89 ZC41

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ ~~FADED~~ TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**